Lane Medical Library

Über die alkalimetrische Methode der Harnsäurebestimmung von F. Gowland Hopkins.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 15. April 1898

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

der Verfasser

Richard Hermann

aus Gross-Lichterfelde.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. WILLY PLESSNER, pract. Arzt.
Herr cand. med. ERNST EWER.
Herr cand. med. WILLY WOLFSOHN.

BERLIN 1898.

Druck von H. S. Hermann,

Beuth-Strasse 8.

45

SEINEN LIEBEN ELTERN

GEWIDMET.

Eine exacte und zugleich bequeme Methode zur Bestimmung der Harnsäure im Harn ist für die Zwecke des Klinikers ein Bedürfnis, dem bisher noch nicht abgeholfen ist. In den letzten Jahrzehnten, wo in physiologischen Laboratorien und Kliniken Harnsäurebestimmungen mit Vorliebe gemacht worden sind, ist eine grosse Zahl von Methoden dazu angegeben worden. Fast Jeder, der Harnsäurebestimmungen angestellt hat, hat entweder eine neue Art der Bestimmung erdacht, oder sich wenigstens genötigt gesehen, die vorhandenen auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen und zu modificiren. Daraus allein geht schon hervor, dass keine der existirenden Methoden allen den Anforderungen entspricht, die man an eine bequeme und exacte Methode zu stellen berechtigt ist. Eine Methode, die für klinische Bestimmungen brauchbar sein soll, muss zunächst die Anwendung der Wage möglichst ganz vermeiden, ferner gute Resultate geben und nicht zu lange Zeit zu ihrer Ausführung beanspruchen. Es ist daher begreiflich, dass, so empfehlenswert auch die Salkowski-Ludwig'sche Methode für Laboratoriumsversuche ist, der Kliniker sie für seine Zwecke nicht verwenden kann und sich nach einem Ersatz umsehen muss.

Von grosser Wichtigkeit ist es deshalb, dass jede neu auftauchende Methode beachtet und nachgeprüft

wird. Dies ist mit der vor einiger Zeit veröffentlichten Methode von F. Gowland Hopkins[1]) bisher noch nicht geschehen, vielleicht aus dem Grunde, weil der Autor selbst ihr keinen grossen Wert beigelegt zu haben scheint und über sie nur in einer kurzen Mittheilung in einer in Deutschland wenig gelesenen Zeitschrift zugleich mit einer andern berichtet hat und später kaum einmal darauf zurückgekommen ist.

Ich habe auf Veranlassung von Herrn Dr. Herter diese Methode auf ihre Brauchbarkeit für klinische Zwecke geprüft und will über die Ergebnisse dieser Prüfung hier berichten. Es wird aber nötig sein, um einen Vergleich mit den älteren Bestimmungsarten zu ermöglichen, erst diese kurz zu besprechen. Es kommen von diesen hauptsächlich in betracht die Methoden von Heintz, von Salkowski, deren Modification von E. Ludwig, ferner die Methoden von Fokker und von Haycraft, die gewichtsanalytische Methode von Hopkins und die von demselben Autor angegebene Titrirung mit Kaliumpermanganat.

I. Die Methode von Heintz.

Die Heintz'sche Methode stammt aus dem Jahre 1846[2]). Sie besteht darin, dass die Harnsäure aus dem Harn mit Salzsäure ausgefällt, abfiltrirt, getrocknet und gewogen wird. Die Ausführung geschieht in der Weise, dass 200 ccm Harn mit 10 ccm Salzsäure versetzt werden und zweimal 24 Stunden in der Kälte stehen bleiben. Darauf werden die ausgeschiedenen Krystalle auf einem schwedischen Filter von bekanntem Gewicht gesammelt, mit kaltem Wasser

bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction des Spülwassers gewaschen, darauf getrocknet und mit dem Filter gewogen. Die Methode enthält zwei Fehlerquellen: erstens die Unfähigkeit der Salzsäure, die Harnsäure vollständig aus dem Harne auszuscheiden, und zweitens die nicht vollkommene Unlöslichkeit der Harnsäure in Wasser, vermöge der ein Teil der Harnsäure in der Spülflüssigkeit wieder gelöst wird. Der zweite Fehler könnte durch eine constante Correctur ausgeglichen werden, der erste aber nicht, da es keine Möglichkeit giebt, jedesmal anzugeben, wie viel Harnsäure nach dem Zusatz von Salzsäure noch in Lösung bleibt. Die Fähigkeit der Salzsäure, Harnsäure auszufällen, ist vielmehr für verschiedene Harne durchaus verschieden. Es ist daher die Menge der Harnsäure, die sich der Bestimmung entzieht, bedeutenden Schwankungen unterworfen und meistens sehr gross. Salkowski[2]) konnte z. B. aus 200 ccm Harn, die mit Salzsäure behandelt waren, einmal 26 mg Harnsäure mit Silberlösung ausfällen und ein anderes Mal nach genau demselben Verfahren sogar 71 mg.

Die mit der Heintz'schen Methode gewonnenen Resultate sind daher völlig unbrauchbar. Nur dann können sie einigen Wert beanspruchen, wenn sie bedeutende Abweichungen vom Normalwert nach oben hin aufweisen, z. B. beim Harne von leukämischen Kranken. Eigentlich sollte diese Methode ganz und gar der Geschichte angehören; ich führe sie hier nur deswegen auf, weil sie die Grundlage der folgenden bildet, und weil Resultate, die mit ihrer Hilfe gewonnen sind, immer noch manchmal in den Lehrbüchern zu finden sind.

II. Die Methode von Salkowski.

E. Salkowski war der erste, der die Unzulänglichkeit der Heintz'schen Methode erkannte und nachwies. Gelegentlich seiner Untersuchungen über die Leukaemie arbeitete er eine neue Methode aus, die die Hauptfehlerquelle von Heintz beseitigt und darauf beruht, dass aus dem mit Salzsäure behandelten Harn der Rest der Harnsäure mit salpetersaurem Silber ausgefällt wird. In einem abgemessenen Quantum Harn (200 ccm) wird die Harnsäure wie bei der Heintz'schen Methode mit Salzsäure ausgefällt, filtrirt, getrocknet und gewogen. Das Filtrat und die Spülflüssigkeit werden dann mit Ammoniak übersättigt, wobei die Phosphate ausfallen; nach 24stündigem Stehen wird filtrirt und zu dem Filtrat eine Lösung von Silbernitrat zugesetzt. Nach 12 bis 24 Stunden hat sich ein flockiger Niederschlag gebildet, der filtrirt, mit Wasser gewaschen und in einem Kolben mit Wasser durchgeschüttelt und suspendirt wird. Darauf wird er mit Schwefelwasserstoff behandelt, so dass lösliches Urat entsteht, dann gekocht, heiss filtrirt, eingedampft und mit Salzsäure angesäuert. Die dann nach abermals 24 Stunden sich abscheidende Harnsäure wird gereinigt, getrocknet und gewogen.

Salkowski erkannte selbst, dass diese Methode ebenfalls nicht im Stande ist, die Harnsäure vollständig zu bestimmen, weil nämlich beim Ausspülen des Silberniederschlages etwas Harnsäure wegen ihrer nicht ganz vollkommenen Unlöslichkeit in Wasser verloren geht, weil ferner durch Schwefelwasserstoff der Niederschlag nicht ganz zersetzt wird

und weil durch die Harnsäure etwas Silberoxyd zu Silber reducirt wird. Der wichtigste von diesen Fehlern ist der erste, und dieser kann durch eine constante Correctur aufgehoben werden, wenn man auf je 10 ccm Spülwasser 48 mg Harnsäure zuaddirt.

Später hat Salkowski[4]) seine Methode modificirt, indem er zur Ausfällung der Phosphate statt des Ammoniaks ammoniakalische Magnesiamixtur benutzte und nach dem Abfiltriren ammoniakalische Silberlösung dazusetzte. Die Magnesiamixtur wird in folgender Weise dargestellt: 100 g Magnesiumchlorid werden in einem Literkolben in Wasser aufgelöst. Dazu wird Ammoniak in grossem Ueberschuss gesetzt. Es entsteht ein Niederschlag von Magnesiumhydroxyd, der in Salmiaklösung aufgelöst wird. Dazu wird dann Wasser bis zum Volumen von einem Liter gegossen.

Die ammoniakalische Silberlösung bereitet man auf folgende Art: 26 g Silbernitrat werden in einem Literkolben in so viel destillirtem Wasser, wie nöthig ist, aufgelöst. Darauf wird Ammoniak zugesetzt; es entsteht zuerst ein brauner Niederschlag, der aber nach weiterem Zugiessen von Ammoniak wieder verschwindet. Dann wird die klare Flüssigkeit bis auf ein Liter mit destillirtem Wasser verdünnt.

Salkowski versuchte es noch mit einer Vereinfachung seiner Methode, die darin bestehen sollte, dass der Silbergehalt des Niederschlages durch Titriren bestimmt und daraus die Menge der Harnsäure berechnet wird. Dieses Verfahren erwies sich aber deswegen als unmöglich, weil es sich bei den Untersuchungen des Silberniederschlages, die Salkowski daraufhin machte, herausstellte, dass dieser keine constante Zusammensetzung hat.[5])

Maly[6]) hat die Salkowski'sche Methode nachgeprüft und sämmtliche Angaben Salkowski's in Bezug auf die Genauigkeit der Resultate bestätigen können. Angeregt durch die zuletzt genannten Versuche hat er sich ebenfalls mit der Analyse des flockigen Niederschlages beschäftigt, der durch ammoniakalische Silberlösung aus dem Harn und anderen Harnsäure gelöst enthaltenden Flüssigkeiten ausgefällt wird, wenn Ammoniak im Ueberschuss zugegen ist. Die Möglichkeit, dass er aus harnsaurem Silber besteht, konnte Maly ausschliessen, indem er nachwies, dass dieses in stark ammoniakalischen Flüssigkeiten sich löst. Er zeigte vielmehr, dass der Niederschlag ein Doppelsalz von harnsaurem Silber und harnsaurem Magnesium ist. Dieses Doppelsalz hat aber kein constantes Verhältniss zwischen Silber und Magnesium und folglich auch nicht zwischen Silber und Harnsäure, wie Salkowski richtig erkannt hat. Es ist in Wasser bedeutend schwerer löslich als die Harnsäure selbst und daher in hohem Masse zur Bestimmung minimaler Harnsäurequantitäten geeignet. Das harnsaure Silber soll nach Maly's Angaben überhaupt keine beständige chemische Substanz sein.

Die ausserordentliche Umständlichkeit und lange Dauer des sonst so vorzüglichen Verfahrens veranlassten Salkowski bei jeder neuen Gelegenheit, wo er Harnsäurebestimmungen auszuführen hatte, dazu, über weitere Verbesserungen nachzudenken. Schliesslich entschloss er sich zu der folgenden wesentlichen Vereinfachung[7]). Er liess die Ausfällung mit Salzsäure ganz weg und fällte aus dem Harn sofort mit Magnesiamixtur die Phosphate aus, filtrirte ab, versetzte 200 ccm des Filtrates mit salpetersaurem

Silber und filtrirte wieder. Das weitere Verfahren: das Auswaschen des Niederschlages, das Suspendiren in Wasser, das Zersetzen mit Schwefelwasserstoff, das Filtriren des gelösten Urates, das Ansäuern mit Salzsäure, das Eindampfen und das Sammeln, Trocknen und Wägen der ausgeschiedenen Harnsäure, ist dasselbe, wie es oben angegeben wurde.

Aber auch diese Modification der Salkowski-schen Methode bedarf zu ihrer Ausführung viele Mühe und dauert mehrere Tage. Es ist daher nicht wunderbar, dass die Methode in dieser Form nur noch selten angewendet wird und durch die jetzt zu beschreibende Modification, die auch Salkowski selbst empfiehlt, verdrängt worden ist.

III. Die Ludwig'sche Modification der Salkowski'schen Methode.

E. Ludwig hat seine Methode im Anschluss an die Versuche von Salkowski und Maly ausgearbeitet und zuerst im Jahre 1881 in einer kurzen Mittheilung in der Wiener Akademie der Wissenschaften[8]) bekannt gemacht. Die ausführliche Veröffentlichung des Verfahrens stammt aus dem Jahre 1884[9]).

Die wesentlichen Abänderungen des alten Verfahrens bestehen darin, dass die Ausfällung mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiummixtur gleichzeitig vorgenommen wird, dass statt des Schwefelwasserstoffs Schwefelkalium zur Zersetzung verwendet und dass zum Auswaschen des Niederschlages ammoniakhaltiges Wasser benutzt wird. Die Analyse wird in folgender Weise ausgeführt.

Es werden zu 200 ccm Harn gleichzeitig Magnesiamixtur und ammoniakalische Silberlösung von der oben beschriebenen Zusammensetzung gesetzt. Es entsteht ein Niederschlag von gallertartiger Consistenz, welcher die Harnsäure in Gestalt des von Maly beschriebenen Doppelsalzes von Magnesium und Silber und die Phosphorsäure als Tripelphosphat (Ammoniummagnesiumphosphat) enthält. Unter Benutzung einer Bunsen'schen oder Sprengel'schen Saugpumpe wird der Niederschlag abfiltrirt und auf dem Filter mit Wasser, dem eine geringe Menge Ammoniak zugesetzt ist, gewaschen. Darauf wird der Niederschlag mit einer Lösung von Schwefelkalium erwärmt und es entsteht das leicht in Wasser lösliche Kaliumurat. Dieses geht bei dem darauf vorgenommenen Filtriren durch das Filter und wird von dem unlöslichen Schwefelsilber und Tripelphosphat getrennt. Das Kaliumurat in dem Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Die Harnsäure fällt dabei aus und wird auf einem Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen, und durch Schwefelkohlenstoff wird der ihr noch beigemengte Schwefel entfernt. Darauf wird sie getrocknet und auf dem Filter gewogen.

Wenn man diese Vorschriften genau befolgt, so erhält man die Harnsäure als ein fast farbloses, vor allen Dingen völlig schwefelfreies Pulver. Diese letztere Eigenschaft und der Umstand, dass das Schwefelkalium eine bessere Gewähr für das Umsetzen des unlöslichen Silbermagnesiumsalzes der Harnsäure in leichtlösliches harnsaures Kali bildet, als der Schwefelwasserstoff, sind die Hauptvorzüge dieser Methode vor der ursprünglichen Salkowski-schen.

Analysen von reinen Harnsäurelösungen mit bekanntem Harnsäuregehalt ergaben das Resultat, dass 98 % der Harnsäure wiedergefunden wurden. Vergleichende Bestimmungen, die gleichzeitig mit dieser und der Salkowski'schen Methode angestellt wurden, ergaben eine fast vollkommene Übereinstimmung der Resultate.

Besondere Modificationen sind bei den eiweisshaltigen und bei den Fieberharnen notwendig. Bei den letzteren sind sie veranlasst durch den Niederschlag von Uraten, der sich in ihnen sehr leicht bildet, sich mit den Phosphaten mischt und der Bestimmung entgeht. Ludwig lässt in diesen Fällen die Ausfällung der Phosphate weg und benutzt nur die Silberlösung zum Fällen.

Die Einwände, die gegen diese Methode erhoben werden können, sind im wesentlichen dieselben, wie bei der Salkowski'schen. Dass auf Kosten der Harnsäure etwas Silberoxyd zu Silber reducirt wird, ist nicht zu vermeiden. Der Verlust ist aber zu unbedeutend, als dass man darauf Rücksicht zu nehmen hätte. Der Harnsäureverlust beim Auswaschen des Niederschlages soll nach einer Untersuchung von Baftalowskij[10]) durch den Zusatz von etwas Ammoniak zum Spülwasser noch begünstigt werden. Jedenfalls ist dieser Verlust constant und corrigirbar.

Eugène Déroide[12]), der alle bekannten Harnsäurebestimmungsmethoden mit der Ludwig-Salkowski'schen verglichen hat, ausser der damals noch nicht veröffentlichten Hopkins'schen, hält diese für die einzige, die zuverlässige Resultate giebt. Die Differenz zwischen zwei Parallelbestimmungen beträgt höchstens 2 %, d. h. 0,015 g von den 0,750 g Harnsäure, die in 24 Stunden ausgeschieden werden.

Leider ist aber auch bei dieser Methode die Anwendung erschwert und für klinische Zwecke fast unmöglich gemacht durch die äusserst lange Zeit, die die einzelne Untersuchung dauert, durch die grosse Umständlichkeit und die Notwendigkeit, mit allen Regeln der chemischen Technik völlig vertraut zu sein. Das Bedürfnis nach anderen Methoden war also nach Veröffentlichung dieser Methode immer noch vorhanden.

Zwei Modificationen, die sich an das Salkowski-Ludwig'sche Verfahren eng anschliessen, führe ich unter diesem Titel mit auf.

a) Bogomolow[11]) hat vorgeschlagen, in den Niederschlägen nach dem Zusatz der ammoniakalischen Silberlösung, nachdem sie gut gereinigt sind, den Stickstoff nach der Kjeldahl'schen Methode zu bestimmen und danach die Harnsäure zu berechnen. Die Methode ist anwendbar unter der Voraussetzung, dass keine anderen stickstoffhaltigen Körper in dem Niederschlag enthalten sind. Diese Voraussetzung ist richtig, wenn die Niederschläge gut gereinigt sind. Besonders aber wäre das Kjeldahl'sche Verfahren anwendbar, wenn man am Schlusse der Salkowski-Ludwig'schen Methode die Harnsäure rein dargestellt hat und in dieser dann den Stickstoffgehalt bestimmt, statt sie zu wägen. In der Litteratur finde ich keine weiteren Angaben über das Bogomolow-sche Verfahren.

b) Camerer[13]) macht den Harn mit Ätznatron alkalisch und verdünnt ihn, versetzt ihn dann mit Magnesiamixtur, filtrirt ab und thut zu dem Filtrat salpetersaures Silber. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt und so lange gewaschen, bis die Spülflüssigkeit kein Silber und Chlor mehr enthält. Das Filter mit dem Niederschlage wird dann

getrocknet, sein Stickstoffgehalt im Verbrennungsrohr mit Natronkalk bestimmt und daraus die Harnsäure berechnet. Camerer ist sich darüber klar, dass er mit seiner Methode nicht die Harnsäure allein, sondern mit ihr zusammen noch andere stickstoffhaltige Körper bestimmt. Er glaubt aber das Plus von Harnsäure, das die Bestimmung ergiebt, durch andere Fehler im negativen Sinne, die bei dem Verfahren unvermeidlich sind, ausgleichen zu können. Ob das so ganz richtig ist, ist sehr zweifelhaft. Jedenfalls ist die Methode ziemlich roh, dürfte jedoch wegen ihrer Einfachheit, und da die Versuchsfehler keine allzugrossen sind, bei klinischen Untersuchungen, wenn es nicht auf absolut genaue Werte ankommt, zur gelegentlichen Anwendung empfohlen werden können.

IV. Die Methode von Fokker.

Die Methode von D. P. Fokker[14]) wurde im Jahre 1875 veröffentlicht. Sie beruht darauf, dass die Harnsäure in alkalischer Lösung ein unlösliches Salz, das saure harnsaure Ammonium bildet. Dieses Salz sollte nach Hoppe-Seyler in 1600 Teilen kalten Wassers noch unlöslich sein. Da aber ausserdem noch differirende Angaben über die Löslichkeit in der Litteratur vorhanden sind, so stellte Fokker selbst experimentell den Grad der Unlöslichkeit fest.

Zu diesem Zwecke löste er Harnsäure in Kalilauge oder phosphorsaurem Natron auf. Zu zwei gleich grossen Teilen der Lösung wurde dann Chlorammoniumlösung gesetzt und zu einer von beiden noch 100 ccm Wasser. Die entstehenden Niederschläge wurden sorgfältig abfiltrirt, gereinigt und gewogen. Durch die vergleichende Wägung wollte er

feststellen, wieviel von dem Urat sich in der mit Wasser versetzten Portion gelöst hatte. Es stellte sich aber heraus, dass die Harnsäureniederschläge von beiden Portionen genau gleich waren und Fokker konnte daraus den Schluss ziehen, dass das saure harnsaure Ammonium in Wasser absolut unlöslich ist.

Die Methode wird in folgender Weise ausgeführt. Der Harn wird durch kohlensaures Natron alkalisch gemacht und filtrirt. Darauf werden 100 ccm des Harnes mit 10 ccm concentrirter Lösung von Chlorammonium versetzt. Nach 6 bis 12 Stunden hat sich das saure harnsaure Ammonium vollständig niedergeschlagen. Es wird nun auf ein Filter gebracht, was, wenn man zuletzt eine Federfahne zu Hilfe nimmt, sehr leicht gelingt. Der Trichter, der das Filter enthält, wird nun in den gut schliessenden Pfropfen einer Flasche mit engem Hals gesteckt. Zu dem Niederschlage auf dem Filter wird Salzsäure gesetzt, um die Harnsäure auszuscheiden. Man lässt nun den Niederschlag mehrere Stunden lang stehen, wäscht ihn dann mit Wasser, so lange bis die Spülflüssigkeit keine Salzsäurereaction mehr giebt. Dann trocknet und wägt man die Harnsäure auf die gewöhnliche Art.

Eine Correctur, die Fokker angegeben hat, beruht darauf, dass das saure harnsaure Ammonium in verdünntem Harn etwas löslich ist. 100 ccm verdünnten Harnes sollen im Stande sein, 11 mg sauren harnsauren Ammoniums aufzulösen. Die bei der Analyse verwendeten 100 ccm Harn sind nun mit 5 ccm Natriumcarbonatlösung, 10 ccm Chlorammoniumlösung und 15 ccm Waschwasser verdünnt, so dass sie 130 ccm verdünnten Harnes vorstellen und demnach 14 mg des Salzes auflösen. Es ist also zu der er-

haltenen Harnsäuremenge ein aus dieser Zahl zu berechnendes Quantum Harnsäure zuzuzählen.

Salkowski[15]) hat eine eingehende Prüfung der Fokker'schen Methode vorgenommen und sie mit der Ludwig'schen verglichen. Nach seinen Beobachtungen braucht die Ausscheidung des sauren Ammoniums viel mehr Zeit, als 6 bis 8 Stunden; er erhielt erst nach 48 Stunden das Salz vollständig. Ferner macht er darauf aufmerksam, dass beim Zusatz von verdünnter Salzsäure zu dem Niederschlage auf dem Filter immer etwas Harnsäure in Lösung übergeht und sich krystallinisch aus dem Filtrat ausscheidet. Fokker will das durch Filtriren verhindern, er kann es aber nicht verhüten, dass sich an der Wand des Trichterrohrs etwas Harnsäure absetzt. Salkowski hat die Harnsäuremenge am Trichterrohr in einem Falle untersucht und gefunden, dass sie mehr als ein Centigramm betrug. In Harnen mit starkem Sediment von harnsauren Salzen, also in Fieberharnen, wird man das Filtriren nach dem Zusatz von Sodalösung besser nicht vornehmen, um nicht Harnsäure dabei zu verlieren, was oben bei der Besprechung der Salkowski-Ludwig'schen Methode schon hervorgehoben wurde. Salkowski schlägt vor, das Filtriren überhaupt unterbleiben zu lassen. Er erhielt ohne Filtriren genau dieselben Resultate, und die Methode war dadurch nicht unwesentlich vereinfacht.

Im Pflüger'schen Laboratorium ist die Fokker'sche Methode mit den von Salkowski angegebenen Modificationen von R. Pott[16]) geprüft worden. Dieser machte vergleichende Bestimmungen mit der Salkowski-Ludwig'schen und der Fokker-Salkowski'schen Methode an Harnen von Patienten

(Diabetikern, Arthritikern, Fieberkranken und Icterischen) und von Gesunden unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen, und es zeigte sich, dass die Fokker'sche Methode der Salkowski-Ludwig'schen durchaus ebenbürtig ist. Die Resultate stimmten recht gut überein. Wegen ihrer grösseren Einfachheit (man braucht, trotz der langen Dauer, nur ein einziges Filter) ist die Methode seitdem im Pflüger'schen Laboratorium statt der Salkowski-Ludwig'schen mehrfach angewendet worden.

Im Gegensatz dazu hat Eugène Déroide in seiner schon genannten Arbeit auch die Fokker'sche Methode geprüft und gefunden, dass, selbst wenn man 48 Stunden lang wartet, die Ausscheidung des sauren harnsauren Ammoniums unvollkommen ist. Man soll sich davon leicht überzeugen können, wenn man das Filtrat mit ammoniakalischer Silberlösung nach dem Salkowski'schen Verfahren versetzt. Man findet dann einen nicht zu vernachlässigenden Rest von Harnsäure, der sich der Ausfällung durch Salmiaklösung entzogen hat.

Diese mit einander in Widerspruch stehenden Angaben zeigen jedenfalls so viel, dass die Methode nicht als eine absolut sichere empfohlen werden kann. Ihre Anwendung dürfte sich auch nicht einmal für klinische Zwecke empfehlen, weil sie dazu doch noch nicht einfach genug ist und zu lange dauert.

V. Die Methode von Haycraft.

Die im Jahre 1885 veröffentlichte Methode von John B. Haycraft[17]) besteht in der Fällung der Harnsäure durch alkalische Silberlösung, dem Auflösen des Niederschlages in Salpetersäure und der

Titration des Silbers mit Rhodanammonium nach der Volhard'schen Methode.

In einem Becherglase werden 25 ccm Harn mit 1 g doppelkohlensaurem Natron und 2—3 ccm Ammoniaklösung vermischt. Es entsteht dann ein Niederschlag von Tripelphosphat. Dazu werden 1—2 ccm der bekannten alkalischen Silberlösung gesetzt, und es schlägt sich das Silbersalz der Harnsäure nieder. Dieses wird auf einem Filter gesammelt, gewaschen und in einigen Cubikcentimetern Salpetersäure gelöst, filtrirt, und in der Lösung wird das Silber nach Volhard titrirt. Zu diesem Zwecke fügt man zu der Lösung einige Tropfen Eisenalaunlösung und lässt dann centinormale Rhodanammoniumlösung tropfenweise hineinfliessen. Die Endreaction ist durch die bleibende rötliche Färbung characterisirt. Will man nun die Quantität der entstandenen Harnsäure berechnen, so hat man die Zahl der verbrauchten Cubikcentimeter der Schwefelcyanammoniumlösung mit 0,00168 zu multipliciren.

Mit dem Zusatz von doppelkohlensaurem Natron will Haycraft die Reduction des Silberoxyds auf Kosten der Harnsäure verhüten. A. Herrmann[18]), der die Methode geprüft hat, hält dies nicht für die Wirkung des Bicarbonats; denn nach ein- bis zweistündigem Stehen färbt sich der Harn trotz seiner Anwesenheit dunkel. Er empfiehlt aber doch den Zusatz des doppelkohlensauren Natrons, weil es das Filtriren des Harnes ausserordentlich erleichtert.

A. Herrmann hat Parallelbestimmungen mit der Haycraft'schen und der Salkowski-Ludwig'schen Methode gemacht, wobei er nach Haycraft stets höhere Werte erhielt. Der Überschuss betrug auf 100 ccm Urin 0,0029 g, d. h. 7,8 % der gesamten Harnsäure.

Diese Differenz ist durchaus constant und rührt, wie Herrmann meint, davon her, dass die Xanthinbasen des Harnes, Xanthin, Hypoxanthin u. s. w. mitbestimmt werden. Trotzdem hält er die Methode für brauchbar, namentlich in der Klinik, wenn es nicht darauf ankommt, absolute Werte zu erhalten, sondern wenn es sich um vergleichende Bestimmungen des Schwankens der Harnsäureausscheidung unter pathologischen Bedingungen handelt.

Es kommt nun aber, auch gerade bei klinischen Untersuchungen, sehr viel darauf an, zu wissen, wie viel Harnsäure und wie viel von den Xanthinkörpern der Harn enthält, und für diese Fälle ist die Methode völlig unbrauchbar, wenn man sie nicht gerade zur Bestimmung der Xanthinbasen in der Weise anwendet, dass man daneben eine Analyse nach Salkowski-Ludwig macht und die erhaltenen Resultate von einander subtrahirt. Aber auch das ist nach Salkowski[19]) unmöglich. Dieser weist nämlich darauf hin, dass das Plus von 7,9 % gar nicht allein von den Xanthinbasen herrühren können, da diese in viel geringerer Menge im Harne vorhanden sind. Ausserdem hebt er hervor, dass eine Analyse, zu der nur 25 ccm Harn verwendet werden, gar keinen Anspruch auf Genauigkeit machen dürfte. Bei einer so geringen Menge sei das relativ gute Übereinstimmen der Analyse nach Haycraft mit denen nach Salkowski-Ludwig gar nicht wunderbar und bewiese nichts; bei einer grösseren Menge Harn würden sich sicher grössere Differenzen herausstellen. Ausserdem können nach Salkowski's Meinung Haycraft und Herrmann längst nicht alles Silber titrirt haben, wenn sie die Haycraft'schen Vorschriften befolgten. Denn das Waschen der Niederschläge wurde nur so lange

fortgesetzt, bis die Spülflüssigkeit kein Silber mehr enthielt. Die Chloride aber blieben zum grössten Teile auf dem Filter zurück.

Aber davon abgesehen, hat Salkowski der Haycraft'schen Methode noch einen wesentlichen principiellen Einwand gemacht. Wie oben erwähnt wurde, hatte Salkowski selbst früher einmal den Versuch gemacht, statt die Harnsäure durch Wägung zu bestimmen, seine Methode dahin zu vereinfachen, dass er den Silbergehalt des Niederschlages volumetrisch bestimmte. Er hatte das aber aufgeben müssen, weil es sich bei der Untersuchung des Silberniederschlages herausstellte, dass das Verhältniss des Silbers zur Harnsäure kein constantes ist, und Maly, der sich eingehender mit der Analyse des Silbersalzes beschäftigt hat, hatte seine Angaben bestätigt. Auch Czapek[20]) hatte schon früher unabhängig von Salkowski und Malys Untersuchungen ein Verfahren erdacht, das auf dem Titriren des Silberniederschlages beruhte; er hat es aber später wieder fallen lassen.

Bei der Haycraft'schen Methode können die Niederschläge natürlich keine constantere Beschaffenheit haben. Salkowski hat sie auch darauf hin untersucht und gefunden, dass ihre Zusammensetzung variirt; am häufigsten ist das Verhältnis: 3 Molecüle Harnsäure auf 4 Molecüle Silber. Haycraft aber hat sich dadurch nicht daran hindern lassen, aus der Menge des Silbers die Harnsäure zu berechnen.

Gegenüber dieser vernichtenden Kritik der Haycraft'schen Methode giebt es nur wenige Lobredner derselben. Einer davon ist der schon erwähnte Baftalowskij, der die Methoden allen anderen, namentlich auch der Salkowski-Ludwig'schen vorzieht. An dieser hat er nichts anderes

auszusetzen, als die schon lange bekannten Fehlerquellen. Zu Gunsten der Haycraft'schen Methode weiss er weiter nichts anzuführen, als dass sie bequemer ist, und dass sie die Fehlerquellen von Salkowski-Ludwig nicht besitzt. Dass sie statt dessen aber ganz andere, weit bedeutendere Fehlerquellen hat, scheint Baftalowskij zu übersehen.

Richtig gewürdigt hat der schon mehrfach erwähnte Déroide das Haycraft'sche Verfahren. Er hebt hervor, dass die Resultate von Parallelbestimmungen desselben Harnes mit einander sehr gut übereinstimmen. Doch kann er der hohen Meinung, die Haycraft und A. Herrmann von dem Werte der Methode haben, sich nicht anschliessen, weil sie stets höhere Werthe giebt, als die Salkowski-Ludwig'sche. Die Ursache davon ist die, dass andere stickstoffhaltige Körper mitbestimmt werden, die hauptsächlich der Xanthingruppe angehören. Er macht Andeutungen davon, dass er beabsichtigt, die Methode nach dieser Richtung hin zu verbessern. Er empfiehlt die Methode für die Klinik und vergleicht sie im Verhältniss zu der Salkowski-Ludwig'schen mit der Liebig-Pflüger'schen Harnstoffbestimmungsmethode im Verhältniss zur gasometrischen.

Nachdem wir die Besprechung der übrigen Bestimmungsarten beendet haben, wenden wir uns nunmehr zu den von F. Gowland Hopkins angegebenen Methoden.

VI. Die Hopkins'schen Methoden.

Die Methoden von Hopkins sind von ihrem Autor nur in ganz kurzen Mittheilungen veröffentlicht worden. Die gewichtsanalytische Methode zuerst im

Jahre 1889 ohne Beleganalysen in den Chemical News[21]) und die volumetrischen im Jahre 1892 in den Guys Hospital Reports.[1])

In ihrem Princip schliessen sie sich hauptsächlich an das Verfahren von Fokker an, insofern als zur Ausfällung das Chlorammonium benutzt wird und zur Bestimmung das saure harnsaure Ammonium. Der grosse Unterschied zwischen beiden Methoden besteht aber darin, dass nicht eine Lösung von Chlorammonium, sondern das Salz in Substanz mit dem Harn versetzt wird, wodurch die Ausscheidung der Harnsäure viel schneller und gründlicher erfolgt.

Die Ausführung der gewichtsanalytischen Methode geschieht in folgender Weise: 100 ccm Harn werden mit 30 bis 35 g fein gepulverten reinen Chlorammoniums versetzt. Die Mischung lässt man zwei Stunden in der Kälte stehen und schüttelt sie gelegentlich durch. Unter starker Kälteentwickelung scheidet sich das saure harnsaure Ammonium aus. Man bringt es auf ein gewogenes Filter und wäscht es ein paar Mal mit einer concentrirten Lösung von Ammoniumchlorid aus und darauf mit etwas Wasser, um das überschüssige Chlorammonium zu entfernen. Auf dem Filter wird nun das saure harnsaure Ammonium mit Salzsäure behandelt, wie bei der Fokker'schen Methode, um die Harnsäure auszufällen. Diese wird auf dem Filter mit Wasser so lange gereinigt, bis das Filtrat keine Salzsäurereaction mehr giebt, darauf getrocknet und gewogen in der gewöhnlichen Weise. Man kann aber auch das saure harnsaure Ammonium direct wägen und dann die Harnsäure danach berechnen.

Diese Methode soll recht gute Resultate geben. In dem Lehrbuche der physiologischen Chemie von

Halliburton[22]) wird sie allen anderen vorgezogen. Beleganalysen von Hopkins an reinen Harnsäurelösungen zeigen einen Fehler von wenig mehr als — 1%; bei der Ludwig-Salkowski'schen Methode betrug dieser Fehler — 2%.

Der grösste Fortschritt der Methode ist das Ausfällen der Harnsäure durch Chlorammonium in Substanz. Alexandre Cazé[23]) hat eine grosse Zahl von Salzen auf ihre Fähigkeit untersucht, die Harnsäure aus ihren Lösungen, wenn sie in Substanz damit versetzt sind, auszuscheiden, und er hat gefunden, dass die Ammoniumsalze dies am allerbesten thun und von diesen wieder am besten das Ammoniumchlorid, das fast absolut alle Harnsäure, die in der Lösung enthalten war, als saures harnsaures Ammonium ausfällt. Er empfiehlt daraufhin das Hopkins'sche Verfahren auf das nachdrücklichste.

Hopkins hat nun zwei Methoden angegeben, die Harnsäure, nach ihrer Ausscheidung in Gestalt des sauren harnsauren Ammoniums volumetrisch zu bestimmen. Von diesen beiden Verfahren ist nur das erste beachtet worden und es ist dieses dasjenige, das man gewöhnlich als volumetrische Methode von Hopkins bezeichnet.

Zur Titration wird dabei eine Lösung von übermangansaurem Kali benutzt, das durch Harnsäure leicht reducirt wird und dabei einen sehr deutlichen Farbenwechsel zeigt. Vor jeder Titration ist aber der Gehalt der Permanganatlösung durch eine besondere Bestimmung festzustellen. Der Uratniederschlag muss mit concentrirter Ammoniumsulphatlösung ausgewaschen werden, um das Chlorid zu entfernen.

Das Verfahren wird von seinem Autor und von

G. v. Ritter[24], der es nachgeprüft hat, als sehr zuverlässig empfohlen, ebenso von Meissels[25] und von Folin[26], welcher eine Modification desselben vorschlug.

Auffallend ist es, dass die zweite von Hopkins angegebene volumetrische Methode, bisher in der Litteratur vollständig vernachlässigt und auch von ihrem Autor nicht wieder erwähnt worden zu sein scheint.

Diese Methode beruht auf den Principien der Alkalimetrie. Die Ausführung geht in folgender Weise vor sich. Zu 200 ccm Harn werden 60 g reinen krystalisirten Chlorammoniums gesetzt. Innerhalb von zwei Stunden scheidet sich saures harnsaures Ammonium aus, das, wie oben beschrieben ist, auf einem Filter gesammelt und mit concentrirter Lösung von Ammoniumchlorid gewaschen wird. Das Filter mit dem Ammoniumuratniederschlage wird in einen Kolben geworfen. (Hopkins spritzt den Niderschlag vom Filter mittelst eines Strahles heissen Wassers aus der Spritzflasche.) In den Kolben thut man 30 oder 40 ccm $^1/_{20}$-Normal-Schwefelsäure und kocht einige Minuten bis das Urat sich völlig umgesetzt hat. Man kann dabei beobachten, wie rasch der Uebergang des amorphen Urats in die krystallisirte Säure erfolgt. Man bringt das Volumen der Flüssigkeit im Kolben durch Zusatz von Wasser auf 200 ccm, lässt abkühlen und titrit mit $^1/_{20}$-Normal-Natronlauge. Als Indicator dient Methyl-Orange, von dem wenige Tropfen einer 0,1%igen Lösung zugefügt werden. Es ist in mineralsaurer Lösung orange, in alkalischer gelb gefärbt. Durch Harnsäure wird dieser Farbstoff nicht alterirt. Der Farbenwechsel ist bei einiger Uebung mit genügender Schärfe festzustellen. Die Zahl der

verbrauchten Cubikcentimeter $^1/_{20}$-Normal-Natronlauge giebt an, wie viel von der zugesetzten Schwefelsäure durch das im Urat enthaltene Ammonium nicht gesättigt wurde. Aus der Differenz dieser Zahl und den verwandten 30 ccm $^1/_{20}$-Normal-Schwefelsäure, lässt sich die Menge der vorhandenen Harnsäure berechnen. Jedes Cubikcentimeter $^1/_{20}$-Normal-Schwefelsäure entspricht nach Hopkins 0,0084 g Harnsäure, bei Anwendung der neueren Atomgewichte 0,0083885 g.

Zur Prüfung der Methode wurden zwei Wege eingeschlagen. Erstens machte ich, um den Grad der Constanz der Resultate festzustellen, Parallelbestimmungen an demselben Harn, und zweitens bestimmte ich, um die Vollständigkeit der Ausfällung zu controlliren, den Gehalt reiner Harnsäurelösungen von bekannter Concentration.

Ich stelle hier die Resultate einiger Parallelbestimmungen zusammen. Untersucht werden jedesmal 200 ccm Harn.

Analyse I.

Bestimmung a)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 16,80 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 13,20 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entspr. 8,3885 mg U
13,20 „ „ „ 8,3885 . 13,20 mg U = **110,7 mg U**.

200 ccm Harn enthalten 110,7 mg U.

Bestimmung b)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 17,43 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 12,57 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entsp. 8,3885 mg U.
12,57 „ „ „ 8,3885 . 12,57 mg $\overline{U}$ = **105,4 mg $\overline{U}$.**
200 ccm Harn enthalten 105,4 mg U.

Differenz.

5,3 mg $\overline{U}$ auf 900 ccm Harn.
26,5 mg U auf 1000 ccm Harn.

Analyse II.

Bestimmung a)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 8,81 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 21,19 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entspr. 8,3885 mg $\overline{U}$.
21,19 „ „ „ 8,3885 . 21,19 mg $\overline{U}$ = **177,9 mg $\overline{U}$.**
200 ccm Harn enthalten 177,9 mg $\overline{U}$.

Bestimmung b)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 8,42 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 21,58 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entspr. 8,3885 mg $\overline{U}$.
21,58 „ „ „ 8,3885 . 21,58 mg $\overline{U}$ = **181,0 mg $\overline{U}$.**
200 ccm Harn enthalten 181,0 mg $\overline{U}$.

Differenz.

3,1 mg $\overline{U}$ auf 200 ccm Harn.
15,5 mg $\overline{U}$ auf 1000 ccm Harn.

Analyse III.

Bestimmung a)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 20,78 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 9,22 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entspr. 8,3885 mg $\overline{U}$.
9,22 „ „ „ 8,3885 . 9,22 mg U = **77,3 mg U**.
200 ccm Harn enthalten **77,3 mg U**.

Bestimmung b)

Gebraucht wurden: 30,00 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.
Abgelesen wurden: 20,28 „ $^1/_{20}$ n Na OH.

Neutralisirt wurden: 9,72 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4.

1 ccm $^1/_{20}$ n H_2SO_4 entspr. 8,3885 mg U.
9,92 „ „ „ 8,3885 . 9,72 mg U = **81,5 mg U**.
200 ccm Harn enthalten **81,5 mg U**.

Differenz.

4,2 mg auf 200 g Harn.
21,0 mg auf **1000** g Harn.

Es geht aus diesen Zahlen hervor, dass die Parallelbestimmungen um durchschnittlich 21 mg auf 1 l Harn von einander differiren, eine Differenz, die als nicht zu gross für klinische und Laboratoriumsversuche zu bezeichnen ist.

Die Analysen von bekannten Harnsäurelösungen führte ich in folgender Weise aus. Ich stellte mir nach Bench ein Quantum reiner Harnsäure aus Schlangenexcrementen dar. Die Excremente wurden zu feinem Pulver zerstossen und zerrieben und darauf in einer Lösung von 1 Theil Kalilauge in 20 Theilen Wasser gekocht. Die Lösung wurde so lange kochend erhalten, bis aller Ammoniakgeruch verschwunden war. Darauf wurde sie filtrirt und durch das Filtrat ein Kohlensäurestrom geleitet. Dabei entstand ein anfangs gelatinöser Niederschlag, der später als schweres Pulver zu Boden fiel und aus saurem harnsaurem Kali bestand. Es wurde filtrirt, gewaschen und in Kalilauge gelöst, und darauf die Harnsäure durch Salzsäure ausgefällt, während die Flüssigkeit noch kochte. Die abgeschiedene Harnsäure wurde durch Decantiren gereinigt und in einem Trockenofen so lange einer Temperatur von 110 ° ausgesetzt, bis keine Gewichtsabnahme infolge von verdampftem Wasser mehr eintrat. Die Harnsäure wurde dann in einem Glasgefäss unter einem Exsiccator aufbewahrt.

Genau abgewogene kleine Mengen dieser nun ganz reinen und trockenen Harnsäure wurden nun in phosphorsaurem Natron aufgelöst, in der Weise, dass ungefähr die Concentration des Harnes erreicht wurde. Die Lösungen wurden dann genau nach der Vorschrift von Hopkins analysirt. Die Resultate waren folgende:

Analyse I.

Gelöst:	164,0 mg	Harnsäure.
Wiedergefunden:	161,8 „	„
Differenz:	2,2 mg	oder — **1,36** %.

Analyse II.

Gelöst:	132,0 mg	Harnsäure.
Wiedergefunden:	130,7 „	„
Differenz:	1,3 mg	oder — **0,98** %.

Analyse III.

Gelöst:	144,5 mg	Harnsäure.
Wiedergefunden:	142,4 „	„
Differenz:	2,1 mg	oder — **1,24** %.

Diese Bestimmungen zeigen, dass die Ausfällung der Harnsäure eine ausserordentlich vollständige ist. Der Verlust beträgt im Durchschnitt nur 1,2 %.

Zieht man nun in betracht, dass die Methode ausserordentlich leicht auszuführen ist, dass eine einzelne Analyse schon in vier Stunden beendet sein kann, dass es aber freisteht, sie gelegentlich auf beliebig lange Zeit zu unterbrechen, z. B. nach dem Zusatz des Chlorammoniums zum Harn oder nach dem Kochen mit der Normalschwefelsäure, zieht man ferner in betracht, dass zu der ganzen Analyse nur ein einziges Filter nötig ist, das nicht gewogen zu werden braucht, so sollte schon wegen dieser Vorzüge die Methode empfohlen werden.

Ausserdem haben aber die Controlluntersuchungen gezeigt, dass die Methode sehr genaue Resultate giebt. Auch lassen sich keine Einwände gegen die Neuerungen erheben, die diese Methode eingeführt hat. Die Ausfällung der Harnsäure durch Chlorammonium in Substanz ist sehr vollständig, vielleicht die vollständigste, die überhaupt möglich ist. Das saure harnsaure Ammonium ist absolut unlöslich im Wasser, die Umsetzung des sauren harnsauren Ammoniums zu Harnsäure durch Kochen mit Schwefelsäure ist, wie die Versuche mit reinen Harnsäurelösungen gezeigt haben, vollkommen.

Ich habe deshalb diese Methode auf Veranlassung von Herrn Dr. Herter auch bei exacten Stoffwechselversuchen, die demnächst zu veröffentlichen sein werden, anzuwenden nicht gezögert, und ich glaube, dass sie im Laboratorium neben den anderen Methoden, von denen wir sahen, dass sie alle zum Teil recht grosse Mängel haben, ihren Platz behaupten wird. In der Klinik sollte man kein Bedenken tragen, sie ausschliesslich anzuwenden.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Privatdocenten Dr. E. Herter für die freundliche Unterstützung bei der Anstellung der Versuche meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1 F. Gowland Hopkins. On the volumetrical Determination of Uric Acid in Human Urine. — Guys Hospital Reports 1892. p. 279. — Auch Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1893. p. 458 und Proceedings of the Roy. Soc. LII. p. 93.

2) Heintz. Über die Bestimmung der Harnsäure. — Poggend. Ann. LXX. p. 192. 1846.

3) E. Salkowski. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Leukaemie. — Virch. Arch. f. path. Anat. LII. p. 58. 1871.

4) E. Salkowski. Über die Bestimmung der Harnsäure. — Pflg. Arch. f. d. ges. Physiol. V. p. 210. 1872.

5) E. Salkowski. Über die quantit. Best. der Harnsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIV. p. 31. 1889.

6) Maly. Pflg. Arch. f. d. ges. Physiol. VI. p. 201. 1872.

7) Salkowski u. Leube. Die Lehre vom Harn. Berlin 1872. p. 96.

8) Anzeiger der Wiener Akademie der Wissenschaften. Phys.-math. Klasse. XVIII. 1881.

9) E. Ludwig. Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Wiener medic. Jahrbücher 1884. p. 597.

10) Baftalowskij. Die Methoden der Harnsäurebestimmung. — Wratsch 1888. No. 14. 15. 16. 18. (Russisch). — Refer. i. Malys Jahresber. f. Thier-Chemie. XVIII. p. 128. 1888.

11) Bogomolow. Einige Bemerkungen zur vergleichenden Bestimmung der Harnsäure nach Haycraft und nach Ludwig. — Wratsch 1887. 93.

12) Eugène Deroide. Contribution à l'Étude des Procédés de Dosage de l'Acide Urique. — Lille 1891.

13) Camerer. Die quantitative Bestimmung der Harnsäure im menschlichen Urin. — Zeitschr. f. Biologie. XXVI. p. 84. 1889.

14) Fokker. Eine neue Methode zur Harnsäurebestimmung. — Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. X. p. 153. 1875.

15) Salkowski. Kleinere Mittheilungen physiologisch-chemischen Inhalts III. 1. Über die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Virch. Arch. LXVIII. p. 399. 1876.

16) R. Pott. Zur Prüfung der Anwendbarkeit der Harnsäurebestimmung nach Fokker-Salkowski für normale und pathologische Harne. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. XLV. p. 389. 1889.

17) John B. Haycraft. Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure. — Zeitschr. für anal. Chemie. XXV. p. 165. 1885.

18) A. Herrmann. Über die Haycraft'sche Methode der Harnsäurebestimmung im Harn. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. XII. p. 496. 1888.

19) Salkowski. Über die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Zeitschr. für physiol. Chemie. XIV. p. 31. 1889.

20) Czapek. Eine Methode zur maassanalytischen Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. XII. p. 502. 1888.

21) F. Gowland Hopkins. On the volumetrical Determination of Uric Acid in Human Urine. — Chemical News, LXVI. p. 106.

22) Halliburton. Lehrbuch der physiologischen Chemie. Deutsch von Kaiser. — Heidelberg 1889.

23) Alexandre Cazé. Sur le Dosage de l'Acide Urique. — Thèse de Pharmacie. Lille 1895.

24) Gottfried v. Ritter. Über die titrimetrische Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXI. p. 288. 1895.

25) W. Meissels. Die quantitative Bestimmung der Harnsäure. — Orosi Hetilap. Budapest 1895. p. 198. — Malys Jahresber. f. d. Fortschritte der Thier-Chemie. XXV. p. 87. 1895.

26) Otto Folin. Eine Vereinfachung der Hopkins'schen Methode zur Bestimmung der Harnsäure im Harn. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXIV. p. 224. 1897.

THESEN:

I.

Für klinische Harnsäurebestimmungen ist die Hopkins'sche alkalimetrische Methode anzuwenden.

II.

In der Behandlung der Nervenkrankheiten ist die Anwendung der Suggestion nach jeder Richtung hin indicirt.

III.

Bei recidivirender Perityphlitis soll man in der anfallsfreien Zeit operiren.

Lebenslauf.

Der Verfasser dieser Arbeit, Richard Hermann, Sohn des Buchdruckereibesitzers Julius Hermann in Berlin, jüdisch, wurde am 15. April 1875 in Gross-Lichterfelde bei Berlin geboren. Er absolvirte das Ascanische Gymnasium zu Berlin und verliess es Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife. Er widmete sich darauf dem Studium der Medicin an der königl. Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin (S.-S. 94, W.-S. 94/95, W.-S. 95/96, S.-S. 97, W.-S. 97/98) und an der grossherzogl. Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg (S.-S. 95, S.-S. 96, W.-S. 96/97). Das Tentamen physicum bestand er in Berlin am 19. Februar 1896 und das Examen rigorosum am 4. März 1898.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

In Berlin: B. Baginsky, v. Bergmann, Blasius, E. du Bois-Reymond †, Fischer, A. Fränkel, Gerhardt, Gusserow, Herter, Hertwig, Israel, Jolly, Fr. König, W. Krause, v. Leyden, Liebreich, Mendel, Nagel, Olshausen, Rawitz, Rubner, Schoeler, Schulze, Schwendener, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer.

In Heidelberg: Arnold, Aschaffenburg, Czerny, Erb, Jordan, Klaatsch, Koenigsberger, Kraepelin, Kühne, Maurer, Victor Meyer †, B. Schmidt, v. Schroeder †.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen Dank aus.